

Tytuł: Rola cGMP-zależnej ścieżki sygnalowania komórkowego w regulacji ekspresji i aktywności deacetylazy SIRT1 w komórkach podocytarnych kłębuszka nerkowego eksponowanych na wysokie stężenie glukozy.

Finansowanie badań: projekt badawczy 2016/23/B/NZ4/03448
(kierownik projektu dr hab. Dorota Rogacka)

Streszczenie: Wyniki badań opublikowane w ostatnich latach sugerują, że prawidłowe sygnalowanie insuliny w podocytach, mające bezpośrednie przełożenie na zdolność tych komórek do utrzymania integralności filtru kłębuszkowego, odgrywa istotną rolę w rozwoju nefropatii cukrzycowej, aczkolwiek mechanizmy biorące udział w tym procesie nie zostały jak dotąd wyjaśnione. Badania prowadzone m.in. w naszym Zespole wykazały, że podocyty są komórkami wrażliwymi na działanie insuliny. W patogenezie insulinooporności indukowanej wysokim stężeniem glukozy, stwierdzono występowanie szeregu nieprawidłowości na poziomie wielu komórkowych szlaków metabolicznych. W cukrzycy typu 2 obserwuje się utrzymujący się wzrost stężenia glukozy we krwi, co w konsekwencji prowadzi do indukcji insulinooporności. W podocytach z zaburzoną sygnalizacją insulinową rozwijają się cechy charakterystyczne dla zmian obserwowanych w nefropatii cukrzycowej. Podocyty eksponowane na wysokie stężenie glukozy charakteryzują się zniesieniem stymulującego efektu insuliny na dokomórkowy transport glukozy. Wrażliwość na insulinę w wielu typach komórek, jak adipocyty, hepatocyty czy komórki mięśniowe, jest regulowana m.in. aktywnością enzymu deacetylazy SIRT1, która odpowiada za właściwą odpowiedź metaboliczną komórki na zmieniające się stężenie składników odżywczych, w tym również na warunki stresowe (ich niedobór lub nadmiar). Stwierdzono, że w cukrzycy w komórkach tych dochodzi do obniżenia ekspresji białka SIRT1. Nasze badania wykazały, że także w podocytach w hiperglikemii maleje ilość białka oraz aktywność SIRT1. W warunkach cukrzycowych osłabione są również ścieżki sygnałowe regulowane przez tlenek azotu (NO) i cykliczny GMP (cGMP). Co więcej, ekspresja białka i aktywność SIRT1 może być modulowana przez NO. Ostatnie badania wykazały, że zahamowanie aktywności fosfodiesterazy 5 (PDE5) pobudza NO/cGMP-zależną ścieżkę sygnałową, uaktywniając regulowaną przez PDE5, cGMP-zależną kinazę białkową G (PKG), prowadząc do aktywacji SIRT1 i poprawy wrażliwości na insulinę *in vitro* w mysich adipocytach, mioblastach i hepatocytach oraz *in vivo* u otyłych myszy. Opierając się na powyższych obserwacjach zakładamy, że w podocytach eksponowanych na wysokie stężenie glukozy zmniejszenie ilości białka, obniżenie aktywności deacetylazy SIRT1 oraz indukcja insulinooporności, mogą wynikać z zaburzeń w aktywności szlaku NO/cGMP/PKG/PDE5. Proponowane badania podejmą próbę wyjaśnienia wzajemnej zależności pomiędzy ścieżką NO/cGMP/PKG/PDE5 a aktywnością SIRT1 w kontekście indukowanej wysokim stężeniem glukozy insulinooporności komórek podocytarnych. Poznanie tego mechanizmu może mieć kluczowe znaczenie dla zrozumienia zaburzeń struktury i funkcji podocytów i całych kłębuszków nerkowych, a w konsekwencji nerek w cukrzycy.

Opiekun naukowy: dr hab. Dorota Rogacka